

## **【重要】二次所見が見つかった場合**

### **(ア) 二次所見とは**

遺伝子パネル検査はがん細胞の遺伝子変異を調べ、治療につながる所見（検査結果）を見つけることが目的です。治療につながる所見のことを“本来の所見（一次所見）”と呼びます。一方、検査対象となるがん関連遺伝子の変異が、がん細胞でなく正常細胞に意図せずみつかることがあり、それを“二次所見”といいます。

二次所見はなんらかの遺伝性疾患に関連することがあり、ときに患者さんご本人やそのご家族の健康に強く影響するものもあります。その遺伝子変異は、がん治療につながることもあれば、つながらないこともあります。二つの例を挙げます。

例 1：乳がんの治療のため検査を受けたところ、正常細胞に BRCA1 遺伝子の変異が判明し、“遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）”という遺伝性疾患であることがわかった。PARP 阻害剤（現在、国内未承認）という治療薬が有望であると結論された。

例 2：乳がんの治療のため検査を受けたところ、正常細胞に“家族性甲状腺髄様癌”の原因遺伝子である RET の変異が判明した。母が甲状腺髄様癌の既往があり、患者さんご本人へ遺伝していると考えられた。患者さんご本人はお子さんがおり、お子さんへの遺伝の可能性が出た。一方、乳がんの治療に有望な治療薬は呈示されなかった。

いずれも意図せず遺伝性疾患が判明した例ですが、例 1 での遺伝性疾患では有効な治療薬があったのに対し、例 2 では乳がんと根本的に関連しない遺伝性疾患であり、乳がんの治療に有効でないばかりか、全く別の遺伝性腫瘍の可能性が示されました。

米国臨床遺伝学会（ACMG; the American College of Medical Genetics and Genomics）は、59 の遺伝性疾患を示す二次所見について、患者さんやその家族が疾患の性質や予防・早期発見の機会が得られるため、その情報を患者さんへ開示すべきと提唱しています。一方、遺伝性疾患があるという情報は、患者さんやその血縁者に発症の不安を与える可能性や、民間医療保険や生命保険・就職・結婚において差別的な扱いをうけるといった不利益の可能性もあります。二次所見の情報は、患者さんの理解と意思を踏まえながら、慎重に扱う必要があります。

### **(イ) 遺伝子パネル検査における二次所見の実際と対応【別紙 2】**

遺伝子パネル検査で二次所見が判明した場合、相良病院・がんゲノム医療外来では米国臨床遺伝学会が開示すべきと提唱する 27 疾患に関連する 59 遺伝子の変異について判明する可能性があります（別紙「二次的に発見される可能性がある遺伝性腫瘍の例」参照）。これらの遺伝子の変異があっても、今までの調査ですでに「病的意義あり」と分かっている変異は遺伝性疾患に関連しますが、今のところ遺伝性疾患との関連が分かっていない「病的意義なし」の変異もあります。

この検査で二次所見が見つかった場合、がんゲノム医療中核拠点病院で行う専門家会議（エキスパート・ボード）や相良病院がんサーボードでその情報の開示の妥当性について検討され、相良病院がんゲノム外来に検討結果が報告されます。相良病院では、その検討結果を患者さんに事前に伺った開示希望も加味して対応を決定します。実際には次のように対応致します。

- ① 米国臨床遺伝学会で提唱される疾患に関連する遺伝子変異あり
  1. 「病的意義あり」
    - 結果説明時に二次所見を開示します。
  2. 「病的意義なし」
    - “Cancer Genomic Board”・相良病院がんサーボードでの検討結果に従い、開示の是非を決定します。
- ② 米国臨床遺伝学会で提唱される疾患に関連しない遺伝子変異あり
  - 開示しません。
- ③ 事前に検査同意書で「いいえ、開示を希望しません」と意思表示されていた場合
  1. 基本的に開示は控えます。
  2. しかし、診療に役立つと思われる遺伝子の変化が見つかったとき（前述する項目①-1.、または、①-2.で開示適当と判断される場合に該当）、博愛会倫理委員会で対応を検討します。その結果、「開示を強く推奨される」と判断された場合、開示することを告げます。

#### (ウ) 二次所見開示後の対応

遺伝性乳がんとされる疾患であった場合、相良病院「遺伝相談外来」受診を推奨します。遺伝性乳がんとの関連が乏しい疾患であった場合、鹿児島大学病院 遺伝カウンセリング室、または、他の医療施設で相当する部門への受診を推奨することがあります。なお、これらの外来またはカウンセリングを受ける際は自由診療となり、相良病院を含め別途受診費用が生じます。

#### (エ) 二次所見の記録について

二次所見の記録は、二次所見開示の希望の有無に関わらず、相良病院電子カルテ内に設けた「遺伝情報ファイル」に記録します。このファイルにアクセスできるのは、相良病院「がんゲノム医療外来」または「遺伝外来」の担当医師および担当医療スタッフに制限されます。このファイルへの記録もファイルにアクセスできる者が行います。

将来、該当する遺伝子の変異について新たな知見が見つかり、それを患者さんやそのご家族にお知らせすることがより利益になると判断された場合、このファイルの記録をもとに対象となる方を検索します。その際は改めて患者さんもしくはご家族に開示希望について伺い、希望があれば利益となる情報を提供することがあります。

【別紙2】二次的に判明する可能性のある遺伝性腫瘍の例

疾患名(原因遺伝子)	概要
遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 [HBOC] (BRCA1/BRCA2)	乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんの発症リスクを有する。乳がんについて、BRCA1 変異で 46-87%に、BRCA2 変異で 34-84%の発症リスクがあり、若年発症や多発病変、BRCA1 では治療成績が不良なトリプル・ネガティブ乳がんが多いといった特徴がある。
リ・フラウメニ症候群 (TP53)	軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病の発症に関連する遺伝性がん症候群。小児期あるいは若年成人期に発生することが多く、多種のがんを生じるリスクを有する。
Peutz-Jeghers 症候群 (STK11)	消化管ポリポージスと粘膜皮膚色素沈着が特徴の疾患。様々な上皮性悪性腫瘍(結腸直腸、胃、膵臓、乳腺および卵巣癌など)のリスクが高い。女性では、輪状細管を伴う性索腫瘍、卵巣良性腫瘍および子宮頸部悪性腺腫のリスクが高い。男性では、時として石灰型精巣セルトリ細胞種を発症する。
リンチ症候群 (MLH1,MSH2, MSH6, PMS2)	大腸癌および子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道系、泌尿生殖器系、脳および皮膚の癌のリスクが上昇することを特徴とする。
家族性大腸ポリポージス (APC)	前がん病変である大腸ポリープが数百から数千個生じ、そこから大腸がんが発生する腫瘍症候群である。発症は平均 16 歳(7-36 歳)であり、35 歳までには 95%の FAP 保因者にポリープが生じるという報告もある。
MYH 関連ポリポージス (MUTYH)	MUTYH (MYH) 遺伝子の病的バリエーションを原因とする常染色体劣性遺伝性疾患。大腸腺腫の数はほとんどの場合が 100 個未満とされている。大腸がんの浸透率は 60 歳まででほぼ 100%であり、FAP と同様の随伴病変も報告されている。
若年性ポリポージス (BMPR1A, SMAD4)	胃、小腸、結腸、直腸を主とする消化管に罹患する過誤腫性ポリープとして特徴づけられる。患者さんの多くは 20 歳までにポリープを発症しているが、生涯で 4 個から 5 個のみのポリープ数の人もいれば 100 個以上認められる人もいる。ポリープに対して治療されなかった場合、ポリープからの出血や貧血の原因となり得る。ほとんどの若年性ポリープは良性であるが悪性化することもある。
フォン・ヒッペル・リンドウ病 (VHL)	脳、脊髄、網膜の血管芽腫、腎嚢胞や腎がん、褐色細胞腫、内耳内リンパ嚢胞腺腫などを生じる。
多発性内分泌腫瘍 1 型 (MEN1)	20 種以上の内分泌腫瘍および非内分泌腫瘍がさまざまな組み合わせで生じる症候群。内分泌腫瘍は腫瘍からのホルモンの過剰分泌や腫瘍自体の増殖によって発見される。MEN1 に伴う非内分泌腫瘍には顔面血管線維腫、結合組織母斑、脂肪腫、髄膜腫、上衣腫、平滑筋肉腫などがある。

<p>多発性内分泌腫瘍 2 型 (RET)</p>	<p>MEN2A、MEN2B および家族性甲状腺髄様がん(familial medullary thyroid carcinoma; FMTC)の 3 病型に細分される。いずれの病型も甲状腺に髄様がんを生じる危険性を有している。</p>
<p>家族性甲状腺髄様がん (RET)</p>	<p>カルシトニンというホルモンを分泌する C 細胞からできるがん。約 1/3 は遺伝性のがんで、遺伝性の場合は血縁者の半分に同じがんができる可能性がある常染色体優性遺伝である。</p>
<p>PTEN 過誤腫症候群 (PTEN)</p>	<p>Cowden 症候群 (CS)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群 (BRRS)、PTEN 関連 Proteus 症候群 (PS) および Proteus 様症候群が含まれる。CS は多発性過誤腫症候群であり、甲状腺、乳房、子宮内膜に良性ないし悪性の腫瘍を生じるリスクが高い。</p> <p>BRRS は巨頭症、過誤腫性大腸ポリポージス、脂肪腫および陰茎亀頭の色素斑を特徴とする先天性疾患である。</p> <p>PS は結合組織母斑、表皮母斑、骨化過剰症のみならず、先天性奇形や複数組織の過誤腫性異常増殖など複雑で臨床像が多彩な疾患である。</p> <p>Proteus 様症候群は定義づけられていないが、PS の診断基準は満たさないものの、PS の臨床的特徴を顕著に示す患者さんに対して用いられる。</p>
<p>網膜芽細胞腫 (RB1)</p>	<p>通常 5 歳までの小児に発症する、発達中の網膜におこる悪性腫瘍である。単発性の場合もあるし、多発性の場合もある。患児の約 60%は片側性で診断時の平均月齢は 24 か月、約 40%は両側性で診断時の平均月齢は 15 か月である。</p>
<p>遺伝性褐色細胞腫 パラングリオーマ症候群 (SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB)</p>	<p>パラングリオーマ(傍脊椎軸に沿って対称に頭蓋骨底から骨盤まで存在する神経内分泌組織から発生する腫瘍)と褐色細胞腫(副腎髄質のパラングリオーマ)の発症が特徴。交感神経由来のパラングリオーマはカテコルアミンを過剰分泌するが、副交感神経由来のパラングリオーマはしばしば非分泌性である。褐色細胞腫・パラングリオーマの症候は腫瘍自体の占拠効果によるものとカテコルアミン過剰分泌(例:持続性もしくは発作性高血圧、頭痛、突然の発汗、動悸、不安感)からなる。</p>
<p>結節性硬化症 (TSC1, TSC2)</p>	<p>皮膚病変(低色素斑、顔面の血管線維腫、粒起革様斑、顔面の線維斑、多発性爪周囲線維腫)、脳病変(大脳皮質結節、脳室上衣下結節、脳室上衣下巨細胞性星細胞腫、けいれん発作、知的障害/発達遅滞)、腎病変(血管筋脂肪腫、嚢胞、腎細胞癌)、心病変(横紋筋腫、不整脈)、肺病変(リンパ管筋腫症)を認める。障害と死亡の最大原因は中枢神経系の腫瘍である。</p>

疾患名(原因遺伝子)	概要
WT1 関連腎芽腫 [ウィルムス腫瘍] (WT1)	腎芽腫(ウィルムス腫瘍)は腎に発生する腫瘍で、多くは5歳以下(75%は3歳以下)のこどもにみられる。5%の例では両側の腎に発生し、まれに腎以外の部位にも発生する。
神経線維腫症2型 (NF2)	30歳までに両側性前庭神経鞘腫を発症する。罹患者さんはほかの脳神経や末梢神経の神経鞘腫、髄膜腫、上衣腫やごくまれに、星状細胞腫を発症することもある。
エーラス・ダンロス症候群 (COL3A1)	<p>皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型(古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型)に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5,000人とされている。</p> <p>古典型においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕を来す)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型EDSにおいては、関節の脆弱性が中心(脱臼・亜脱臼、慢性疼痛)である。血管型EDSにおいては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。</p>
マルファン症候群 ロイス・ディーツ症候群 家族性胸部大動脈瘤・解離 (FBN1,TGFBR1,TGFBR2, SMAD3,ACTA2,MYH11)	<p>マルファン症候群は、全身の結合組織の働きが低下するため、骨格の症状(高身長・細く長い指・背骨が曲がる・胸の変形など)、眼の症状(水晶体(レンズ)がずれる・強い近視など)、心臓血管の症状(動脈がこぶのようにふくらみ、裂けるなど)などを起こす。症状はひとりひとり異なる。原因遺伝子が<i>FBN1</i>でない場合、病状がやや異なるためロイス・ディーツ症候群と呼び区別される。</p> <p>血管(胸の大動脈)の症状だけで身体の症状がない場合、家族性胸部大動脈瘤・解離として区別して診断治療される。突然に血管が裂け、生命に関わることがある。</p>
肥大型心筋症・拡張型心筋症 (MYBPC3,MYH7,TNNT2, TNNI3,TPM1,MYL3,ACTC1, PRKAG2,GLA,MYL2,LMNA)	<p>肥大型心筋症は、左室ないしは右室心筋の異常に不均一に肥大し、左室拡張能低下が生じる病態です。大きく分けて胸部症状と脳症状があり、胸部症状は胸痛・呼吸困難・動悸など、脳症状は立ちくらみ・眼前暗黒感・失神などを生じる。突然死の原因にもなり得るため、慎重な経過観察が必要とされる。</p> <p>拡張型心筋症は心室とともにしばしば心房の内腔容積増加を伴う心拡大と収縮機能障害を特徴とする心筋の病気であり、不整脈による突然死と心</p>

	<p>不全をもたらす。初期段階では自覚症状があまりなく、易疲労感・倦怠感・動作時の軽い動悸が起きる程度であるため、発見が遅れてしまうケースがある。進行すると重篤なうっ血性心不全や治療抵抗性の不整脈を起こす。予後不良疾患だが、最近では治療の進歩により5年生存率は76%と向上している。しかし突然死もまれではない。激しい運動は心臓に大きな負担を強いることとなり、急な心臓発作を起こす可能性があるため避けるべきとされている。</p>
<p>カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (RYR2)</p>	<p>運動や情動の変化、あるいはカテコラミン投与で、二方向性あるいは多形性の心室頻拍が誘発され、心室細動に移行して失神、突然死を起こす致死的不整脈の一つ。極めて稀であり、全世界でも1000例くらいの報告しかない。</p> <p>薬剤投与を行なわなかった場合極めて不良である。薬剤治療を行なっても10年で15から40%死亡すると報告されている。</p>
<p>不整脈源性右室心筋症 (PKP2,DSP,DSC2,TMEM43,DSG)</p>	<p>原因不明の右室心筋の変性、脂肪浸潤、線維化を特徴とし、右室の拡大や収縮不全、右室起源の心室性不整脈を呈する進行性の疾患。不整脈と心不全に対する治療をおこなう。持続性心室頻拍や心室細動など不整脈に対する治療は、薬物療法、植え込み型除細動器（ICD）、カテーテルアブレーションが考慮される。慢性心不全症状に対しては、抗心不全薬物療法がなされる。内科的治療に反応しない場合には、心臓移植の適応となる。</p>
<p>ロマンノ・ワード症候群 1/2/3 型 ブルガダ症候群 (KCNQ1,KCNH2,SCN5A)</p>	<p>ロマンノ・ワード症候群は常染色体優性遺伝を示す先天性QT延長症候群。心電図で著しいQT間隔延長と失神発作が特徴。症状は失神発作が主体であり、通常は10才以降に発症する。特殊な心室性不整脈が持続すると心室細動となり、脳虚血が持続する場合、後遺症として高度脳機能障害を起こす。また、自然に回復しない場合、突然死を来す。治療はβブロッカー、カリウム製剤の投与、また、心室細動の既往例では植え込み型除細動器の適応となる。</p> <p>ブルガダ症候群は特徴的な心電図初見を呈し、心室細動による突然死を来しうる疾患群である。夜間に突然生じる心停止・心室細動が主な症状であり、以前我が国ではぽっくり病として知られていた。治療は心停止発作の予防としてシロスタゾール・キニジン・ジソピラミド内服が試みられる。突然死の予防に対しては植え込み型除細動器が確実な方法である。</p>

<p>家族性高コレステロール血症 (LDLR,APOB,PCSK9)</p>	<p>低比重リポタンパク (LDL) 受容体または関連する遺伝子異常による疾患である。LDL コレステロールの血中レベルがきわめて高値となるため動脈硬化の非常に高いリスクとなる。若年で狭心症や心筋梗塞を発症する可能性が高い。就学前や小児期からの治療介入を要することが多い。</p>
<p>ウィルソン病 (ATP7B)</p>	<p>先天性銅代謝異常症であり、肝臓や大脳基底部、角膜、腎臓に銅の過剰沈着が生じる。肝障害や錐体外路障害による神経症状（構音障害・振戦・歩行障害など）、精神症状（とくに思春期以降）、腎障害（血尿など）が見られる。治療は銅キレート薬や亜鉛薬による徐銅が基本であり、肝不全症例は肝移植の適当となる。</p>
<p>オルニチントランスカルバミラ ーゼ欠損症 (OTC)</p>	<p>オルニチントランスカルバミラーゼの酵素活性低下により、アンモニア解毒阻害されるために生じる。新生児期脳症や精神発達遅滞・慢性神経学的障害・嘔吐・摂食障害が生じる。男児に重症例が多く、新生児死亡も稀ではない。女児の症状は様々であり、無症状キャリアーもいる。治療は食事療法、アルギニン・安息香酸ナトリウムフェニル酢酸・L-カルチニン・ラクチュロース内服。急性期はグルコール大量静注・アシドーシス補正・タンパク摂取中止・血液浄化療法。肝移植が検討されることがある。</p>

#### その他

- ◇ 遺伝性びまん性胃がん（原因遺伝子：CDH1）
- ◇ HBOC・Lynch 症候群以外の家族性卵巣がん（原因遺伝子: BRIP1, RAD51C, RAD51D, STK11）
- ◇ HBOC 以外の家族性乳がん（原因遺伝子: ATM, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, STK11, TP53）
- ◇ HBOC 以外の家族性膵がん（原因遺伝子: FANCC, FANCG, STK11, PRSS1, SPINK1, CDKN2A）
- ◇ 遺伝性平滑筋腫症および腎細胞癌症候群（原因遺伝子: FH）